



LISBOA

UNIVERSIDADE  
DE LISBOA



FACULDADE DE  
**MEDICINA**  
LISBOA

# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **A Neuroestimulação do Nervo Hipoglosso no Tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono**

Daniela Helena Almeida Ferreira Gomes

---

**MAIO' 2017**



# **TRABALHO FINAL**

## **MESTRADO INTEGRADO EM MEDICINA**

---

Clínica Universitária de Otorrinolaringologia

### **A Neuroestimulação do Nervo Hipoglosso no Tratamento da Apneia Obstrutiva do Sono**

Daniela Helena Almeida Ferreira Gomes

**Orientado por:**

Dr. Marco Alveirinho Simão

---

**MAIO' 2017**

## **Resumo**

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) afeta mais de 6% dos adultos a nível mundial e tem vindo a aumentar ao longo dos anos.

É uma condição médica muito relacionada com a epidemia da obesidade e com o aumento da esperança média de vida, e acarreta um elevado grau de morbilidade - aumenta a probabilidade de acidentes laborais e de viação, o risco cardiovascular, e tem um impacto negativo na funcionalidade e qualidade de vida do doente.

Em alguns doentes, as terapêuticas atualmente disponíveis têm uma eficácia e tolerância a longo prazo limitadas, o que torna necessário o desenvolvimento de alternativas, nomeadamente a Neuroestimulação do Nervo Hipoglosso (NNH).

O objetivo deste trabalho é fazer uma análise da informação atualmente disponível e enquadrar a aplicação deste método numa perspetiva clínica.

Palavras-chave: apneia obstrutiva sono; apneia sono; tratamento apneia; neuroestimulação hipoglosso

## **Abstract**

Obstructive Sleep Apnea (OSA) affects over 6% of the adults worldwide and has been increasing over the past years.

It is a medical condition related to the obesity epidemics and the increasing of the medium life expectancy. It carries a considerable degree of morbidity, increasing the probability of work and road traffic accidents, the cardiovascular disease risk, and has a negative effect on the quality of life of the patients.

Therapies currently used have a suboptimal efficacy and are poorly tolerated on a long term use for some patients, bringing the necessity to develop alternatives, such as the Hypoglossal Nerve Neurostimulation (HNN).

The aim of this work is to analyse the currently available information regarding this subject and frame it in a practical clinical perspective.

Keywords: obstructive sleep apnea; sleep apnea; apnea treatment; hypoglossal neurostimulation

O Trabalho Final exprime o trabalho do autor e não da FML

# Índice

---

Resumo/ <i>Abstract</i>	2
Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono	4
Via Aérea Superior	5
Estrutura e Funcionalidade	5
Nervo Grande Hipoglosso	7
Neuroestimulação do Nervo Hipoglosso	8
SAOS e Disfunção Neuromuscular	8
Eletroestimulação	9
Dispositivos	10
Aplicação Clínica: O Star Trial	12
Conclusões	15
Bibliografia	17

---

## Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono

---

A Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono (SAOS) caracteriza-se por episódios intermitentes e recorrentes de colapso das vias aéreas superiores durante o sono, com consequentes apneias, hipopneias e períodos de hipoxémia e hipercapnia, que levam a uma ativação reflexa do sistema nervoso simpático. A principal causa é a perda progressiva de tónus lingual e faríngeo, que se presume resultarem de sinais neuronais anormais do Nervo Hipoglosso.

Apesar de nalguns casos ser assintomática, a SAOS manifesta-se geralmente por: um sono fragmentado, um ressonar intenso e noctúria; fadiga, sonolência, irritabilidade e diminuição da concentração e da capacidade cognitiva durante o dia, com um maior risco de acidentes laborais e de viação; hipertensão arterial; e um aumento significativo do risco cardiovascular global e de morte prematura.

A SAOS afeta sobretudo indivíduos do sexo masculino a partir da 4ª década de vida e obesos, sendo aceite que a crescente prevalência da obesidade contribui para o seu aumento. Outros fatores de risco importantes são: possuir uma circunferência do pescoço aumentada, um score de Mallampati elevado e dormir em posição supina.

Pela sua elevada prevalência e morbilidade, é considerada um problema de saúde pública a nível mundial. Estima-se que a prevalência mundial da SAOS nos adultos seja superior a 6%.<sup>1</sup>

Em Portugal, um estudo realizado em 2013 concluiu que prevalência de SAOS entre a população com 25 ou mais anos será de aproximadamente 0,89%. A grande discrepância entre os valores nacionais e os dados mundiais, bem como a existência de uma grande proporção de casos graves neste estudo - 48,4 % -, sugere que a SAOS esteja subdiagnosticada no nosso país, sendo detetada maioritariamente em doentes com patologia mais grave.<sup>2</sup>

No tratamento da SAOS ligeira sintomática, as *guidelines* sugerem a terapia posicional, o uso de dispositivo de avanço mandibular durante o sono e, quando aplicável, a perda de peso; na SAOS moderada a grave, recomenda-se a terapêutica com aparelho de pressão positiva contínua (CPAP). Apesar de ser uma terapêutica eficaz, o CPAP não é bem tolerado a longo prazo. Apenas cerca de 40 a 60% dos doentes mantêm o tratamento após 5 anos, havendo uma grande percentagem de doentes que se mantêm inadequadamente tratada.<sup>3</sup> As terapêuticas farmacológicas e cirúrgicas são reservadas para casos refratários/selecionados, dada a sua eficácia limitada e o facto de possuírem efeitos adversos importantes associados.

Sendo a SAOS uma condição médica crónica, de prevalência crescente e com impacto significativo na morbilidade e mortalidade, torna-se cada vez mais necessário desenvolver alternativas terapêuticas eficazes. Neste contexto, surgem então as técnicas de eletroestimulação dos músculos dilatadores da via aérea superior, nomeadamente a neuroestimulação do Nervo Hipoglosso.

## Via Aérea Superior

---

### Estrutura e Funcionamento

No tratamento da SAOS, importa garantir a permeabilidade da orofaringe. Esta é normalmente mantida pelos músculos constritores da faringe em conjunto com os músculos posteriores da língua, que se fundem e interagem anatómica e fisiologicamente. Assim, o reconhecimento da estrutura anatómica, padrões contrácteis e inervação da língua são essenciais para entender o seu funcionamento e poder desenvolver dispositivos que a ativem artificialmente através da estimulação elétrica.

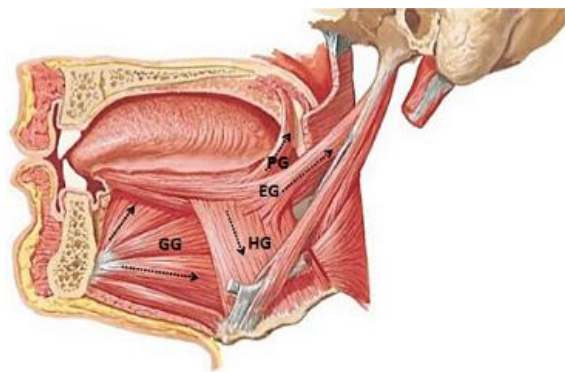
A língua é constituída por 8 pares de músculos esqueléticos:

- 4 extrínsecos/com inserção óssea - **músculos genioglosso** (protusor), **estiloglosso**, **hioglosso** (retrusores) e **palatoglosso** (função específica indeterminada) - que alteram a posição da língua (Fig 1);
- 4 intrínsecos/sem inserção óssea - músculos **transversal**, **vertical**, **longitudinal superior** e **longitudinal inferior** - , que alteram a forma da língua.

As propriedades fisiológicas dos vários músculos variam consoante predominem fibras tipo I ou II na sua constituição. As fibras tipo I ou fibras lentas possuem um maior número de mitocôndrias e uma maior capacidade de utilização do O<sub>2</sub> para gerar energia, sendo por isso menos fatigáveis e permitindo uma contração mais lenta e prolongada. As fibras tipo II ou fibras rápidas possuem um metabolismo predominantemente glicolítico, permitindo uma contração mais rápida mas de curta duração, sendo rapidamente fatigáveis.

Pelas suas propriedades, a língua pode então ser dividida em duas porções:

- Língua Anterior - preponderante na fala e na mastigação, estando relacionada com a motricidade fina; possui fibras maioritariamente do tipo II (rápidas), dispostas em orientação progressivamente não uniforme.
- Língua Posterior – importante na manutenção da permeabilidade da via aérea, em conjunto com a musculatura da faringe, com a qual se funde; possui fibras musculares tipo I e II numa razão próxima de 1:1, orientadas de forma uniforme e paralela.



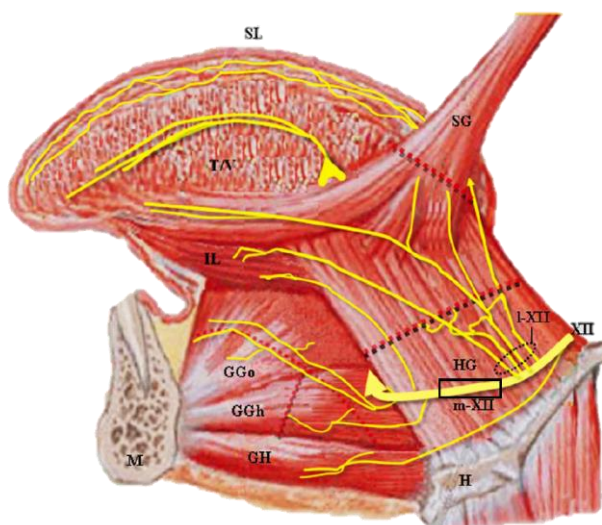
**Figura 1** – Músculos extrínsecos da língua (GG- genioglosso; HG- hioglosso; EG- estiloglosso; PG- palatoglosso)<sup>4</sup>

O músculo lingual mais preponderante na permeabilidade da via aérea é o músculo genioglosso, razão pela qual é este o principal alvo da eletroestimulação. É um músculo complexo e de composição heterogênea, sendo que parte das suas fibras atuam no sentido de abrir a via aérea, mas outras levam à depressão lingual e subsequente oclusão. O conhecimento destas particularidades é fundamental para que a estimulação permita obter o efeito terapêutico pretendido, e não um agravamento do quadro.

## Nervo Grande Hipoglosso

O Nervo Grande Hipoglosso (NH), Hipoglosso ou XII par craniano é um nervo exclusivamente motor que inerva todos os músculos linguais à exceção do palatoglosso, cuja inervação é feita pelo nervo Vago.

As suas fibras têm origem ao nível do núcleo do hipoglosso, no bulbo raquidiano, inferiormente ao 4º ventrículo. O NH sai do crânio pelo canal do hipoglosso, recebe um ramo anterior de C1, passa por trás no nervo Vago, entre a Artéria Carótida Interna e a Veia Jugular Interna, e segue pelo ventre posterior do músculo digástrico até à região submandibular e lingual. Ao nível do seu terço distal, emite múltiplos ramos externos/laterais, que inervam de forma independente os músculos estiloglosso, hioglosso e longitudinal inferior; e ramos internos/medianos que inervam os músculos genioglosso, longitudinal superior, transversal e vertical.



**Figura 2.** Neuroanatomia da língua. <sup>5</sup>

SG – estiloglosso; GG – genioglosso; HG hioglosso; m-XII – ramos internos profundos que inervam seletivamente o GG. Idealmente, o *cuff* dos eletrodos deverá ser colocado distalmente à emissão dos ramos externos do NH, no local indicado com o retângulo preto.

GGh – fibras horizontas do GG; GGo – fibras oblíquas do GG; IL – longitudinal inferior; SL – longitudinal superior; T/V – transversal e vertical



## Neuroestimulação do Nervo Hipoglosso

---

Em 1978, Remmers *et al* relatou pela primeira vez a relação direta entre a perda de tônus do músculo genioglosso durante o sono e o colapso da via aérea superior na SAOS. No entanto, a falta de tecnologia adequada naquela altura impediu a aplicação desta terapêutica à prática clínica.<sup>6</sup> Em 1994 surgiram os primeiros estudos sobre a aplicação da eletroestimulação (EE) à SAOS<sup>3</sup>, e desde 2011 que esta tecnologia se tem vindo a desenvolver consideravelmente<sup>7</sup>, com a criação de diversos dispositivos e a realização de estudos com resultados promissores.

Inicialmente surgiu a **eletroestimulação submentoniana transcutânea**, método não invasivo em que são colocados elétrodos à superfície da pele. A estimulação das fibras musculares conseguida com esta técnica é muito pouco seletiva, pelo que o efeito terapêutico nem sempre é alcançado e existe um risco considerável de efeitos paradoxais. Por outro lado, verifica-se uma estimulação sensorial cutânea não desejada que resulta na indução de despertares noturnos.

Dentro dos métodos invasivos, surgiu a ***fine wire stimulation***. Os elétrodos são colocados intramuscularmente e é feita uma estimulação direta mas pouco seletiva das fibras musculares do genioglosso, hioglosso e/ou estiloglosso. Dada a heterogeneidade intrínseca destes músculos, a resposta obtida é muito variável e imprevisível, existindo igualmente um risco importante de efeitos paradoxais.

Finalmente, a **NEUROESTIMULAÇÃO DO NERVO HIPOGLOSSO**, técnica mais promissora até à data, permite uma ativação seletiva quer do músculo genioglosso, quer de outros músculos linguais, que possuem um efeito sinérgico na manutenção da permeabilidade da via aérea superior. Para maximizar o efeito terapêutico e minimizar os efeitos adversos, a estimulação deve ser o mais seletiva possível, o que implica o conhecimento aprofundado das várias estruturas envolvidas e da sua dinâmica.

### SAOS e Disfunção Neuromuscular

No indivíduo saudável, os músculos dilatadores da faringe são capazes de contrariar a pressão negativa intraluminal que se verifica durante a expiração, impedindo o seu colapso.

Nos doentes com SAOS, a atividade do músculo genioglosso na eletromiografia (EMG) encontra-se aumentada durante o período vigil, parecendo tratar-se de um deficiente mecanismo de compensação perante uma via aérea mais estreita e colapsável. Durante o sono não se verifica um aumento do tônus deste músculo em resposta à pressão luminal negativa, como seria expectável, permitindo o colapso da via aérea. Dados recentes sugerem que esta será uma manifestação de disfunção neuromuscular, uma

vez que apresenta padrões de EMG semelhantes a uma lesão de deservação/reinervação. Um estudo do NH com 16 doentes com SAOS concluiu ainda que existia um atraso da latência distal em 75% dos doentes e amplitude motora baixa em 100%, o que sugere que a disfunção neuromuscular da via aérea superior terá um papel importante na patofisiologia e/ou consequências da SAOS não tratada, fundamentando assim a necessidade e potencialidade das técnicas de Neuroestimulação do Nervo Hipoglosso<sup>5</sup>.

### **Eletroestimulação**

Sabe-se que os músculos são incapazes de distinguir um sinal elétrico artificial de um sinal neuronal normal. Partindo deste princípio, faz todo o sentido desenvolver técnicas que procurem repor a função neuronal, aproximando-a o mais possível do estado fisiológico normal.

Os resultados obtidos através da eletroestimulação dependem de diversos parâmetros, nomeadamente da localização, amplitude, intensidade, frequência e duração da corrente aplicada.

Consoante o local onde são colocados os elétrodos, os músculos recrutados e os resultados obtidos variam. A estimulação global do NH leva à contração quer dos músculos retrusores como dos protusores da língua, havendo uma ativação não seletiva de fibras com ações antagónicas, o que impede uma resposta máxima ao tratamento, aumenta o risco de efeitos paradoxais e leva a fadiga prematura da musculatura lingual. A estimulação seletiva dos protusores leva a um aumento da permeabilidade da via aérea, ao passo que a dos retrusores tem um efeito contrário. Em mais detalhe, sabe-se ainda que a estimulação direta das fibras mais profundas e horizontalizadas do genioglosso promove uma protusão mais eficaz do que as superficiais e obliquamente orientadas. Assim, a estimulação deve ser feita distalmente à emissão dos ramos externos/laterais do NH (Fig. 2).

A amplitude e a duração da corrente determinam a quantidade de fibras estimuladas. Se ativadas a um ritmo elevado e durante longos períodos, ocorre fadiga muscular e o efeito terapêutico não é atingido. Se for feita uma ativação sincronizada com os períodos de apneia/hipopneias ou uma ativação contínua mas alternada de diferentes grupos musculares, interrompe-se a estimulação durante alguns períodos e permite-se que os músculos recuperem.

A frequência e a intensidade devem ser tais que permitam alcançar o efeito terapêutico sem induzir despertares e ainda minimizar a ocorrência de efeitos adversos, como a fadiga muscular ou a dormência da língua.

Estes parâmetros podem ser determinados, ajustados e reajustados ao longo do tempo para cada doente através de um estudo de PSG em tempo real.

## A Neuroestimulação Enquanto Modificadora da Doença

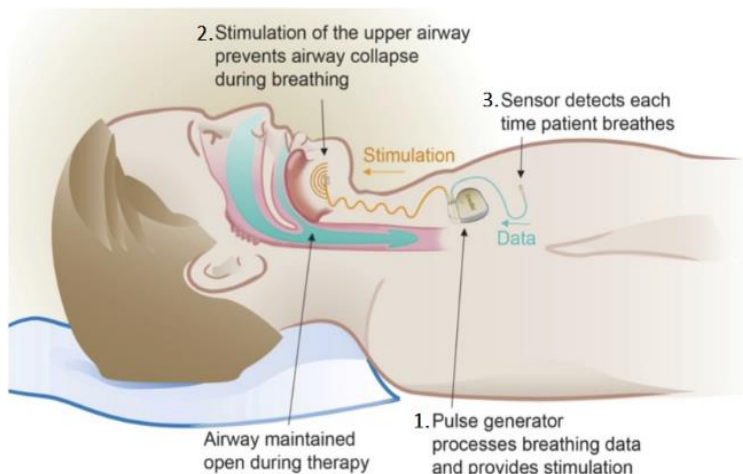
Rodenstein *et al* descreveu a NNH como “modificadora da doença”. Notou que, cessando a estimulação elétrica, os doentes se mantinham assintomáticos durante algumas noites, colocando assim a hipótese de esta técnica alterar o padrão neuronal dos músculos dilatadores da via aérea superior.<sup>7</sup> Julga-se que a electroestimulação neuromuscular induza alterações ao nível do tipo de fibras musculares, havendo um aumento de fibras tipo I, um *shift* de padrão de produção de energia de glicolítico para oxidativo, o que torna o músculo mais resistente à fadiga, e um aumento do diâmetro das fibras, permitindo uma maior intensidade contrátil.<sup>1</sup>

## Dispositivos

Os primeiros aparelhos a surgir estimulam todo o NH ou dos seus ramos distais. Consistem em sistemas de eletrodo único, não seletivos e de estimulação contínua. Uma estimulação contínua dos músculos leva rapidamente à sua fadiga, sendo portanto ineficaz. Para ultrapassar este problema, associaram-se sensores de respiração, sendo o NH ativado quando se verificam apneias/hipopneias, à semelhança de um CDI cardíaco. Deste modo, passou-se a interromper a estimulação durante alguns períodos para permitir ao músculo recuperar.

Este sistema tem a desvantagem de ser mais invasivo, uma vez que acarreta a necessidade de também implantar cirurgicamente os sensores respiratórios.

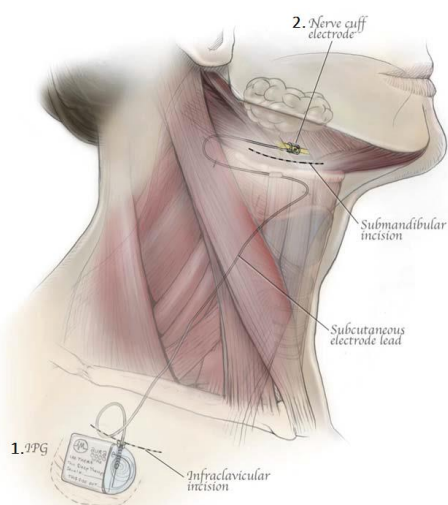
São exemplos destes dispositivos o **HGNS System** (Apnex Medical Inc.), sistema de eletrodo único com vários sensores implantados cirurgicamente em diferentes locais da caixa torácica; e o **Inspire II Upper Airway Stimulation Device** (Inspire Medical Systems), que difere do anterior por possuir um único sensor respiratório (Fig. 3).



**Figura 3.** The Inspire II Upper Airway Stimulation Device (Inspire Medical Systems) Sistema de Neuroestimulação no Nervo Hipoglosso Implantável

Consiste em: (1) Gerador de impulsos implantável numa bolsa subcutânea na região torácica superior direita; (2) eletrodo colocado nos ramos internos do NH, ao nível do espaço submandibular direito; (3) sensor respiratório colocado no espaço intercostal, do lado da pleura (Inspire Medical Systems, Minneapolis, MN) <sup>5</sup>

Posteriormente surgiu o **Aura 6000 System**, um sistema multieléctrodo em que é colocado um *cuff* de electrodos na porção proximal do nervo (Fig. 4). É um sistema de estimulação contínua altamente seletivo, que ativa alternadamente diferentes músculos. Desta forma, enquanto determinadas unidades motoras recuperam, outras são recrutadas, evitando que ocorra fadiga muscular e aproximando-se mais da fisiologia normal.



**Figura 4.** Aura 6000 System (Imthera Medical)

Sistema de Neuroestimulação do Hipoglosso Seletivo

Consiste em: (1) Gerador de impulsos implantável numa bolsa subcutânea na região infraclavicular; (2) cuff de silicone com 6 electrodos colocado na porção proximal do nervo Hipoglosso.<sup>8</sup>

Os resultados terapêuticos obtidos com os diferentes dispositivos são semelhantes.<sup>3</sup>

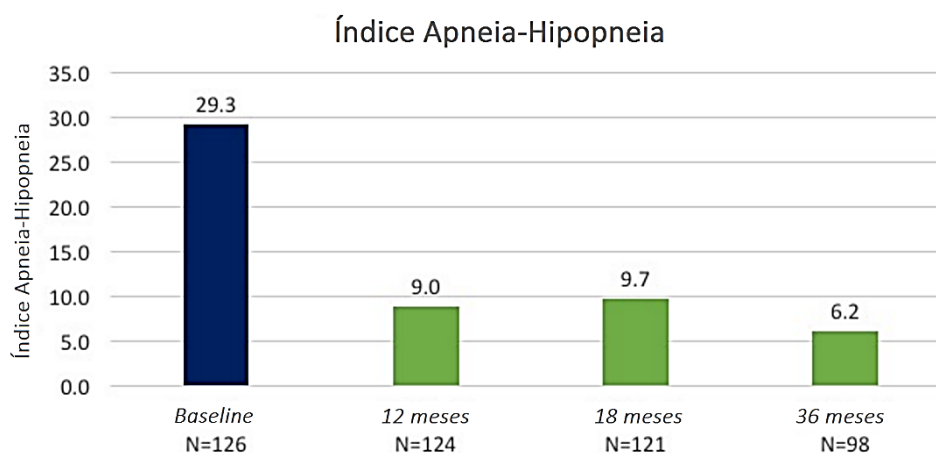
## Aplicação Clínica – O STAR Trial

Ao longo dos anos, têm vindo a ser realizados diversos estudos com o intuito de testar a eficácia da NNH na prática clínica. Os resultados obtidos pelas diferentes equipas são equivalentes.

O **STAR Trial** (*Stimulation Therapy for Apnea Reduction Trial*) é o maior estudo prospetivo realizado até à data sobre a NNH. Foi iniciado em 2010 e seguiu ao longo de 5 anos 126 doentes com SAOS moderada a grave (IAH 20-50) e intolerantes ao CPAP. 83% dos participantes eram do sexo masculino, com idades entre os 31 e os 80 anos (média 54,5 anos) e IMC < 32 kg/m<sup>2</sup>. Foi feita uma avaliação periódica a cada 6 meses, e analisados os resultados aos 12, 18, 36, 48 e 60 meses. De referir que os dados obtidos aos 48 meses traduzem o parecer dos doentes e não avaliações objetivas; e que as informações relativas aos 60 meses não foram divulgadas até à data de conclusão deste trabalho, pelo que não serão abordadas.

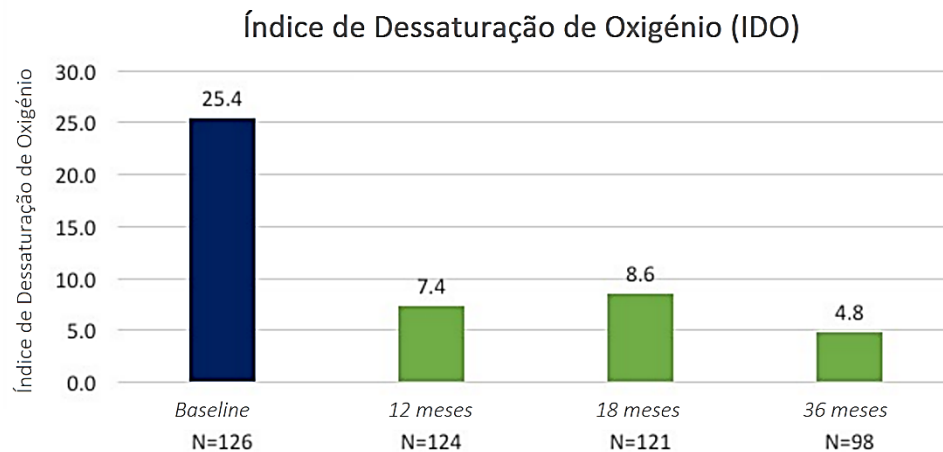
Dos 126 doentes: 124 (98%) completaram o *follow-up* aos 12 meses; 123 completaram os 18 meses (97,6%); 116 completaram os 36 meses (92%); e 91 completaram os 48 meses (73%).

Neste estudo, o IAH médio passou de 29,3 para 6,2 aos 36 meses (redução de 79%).



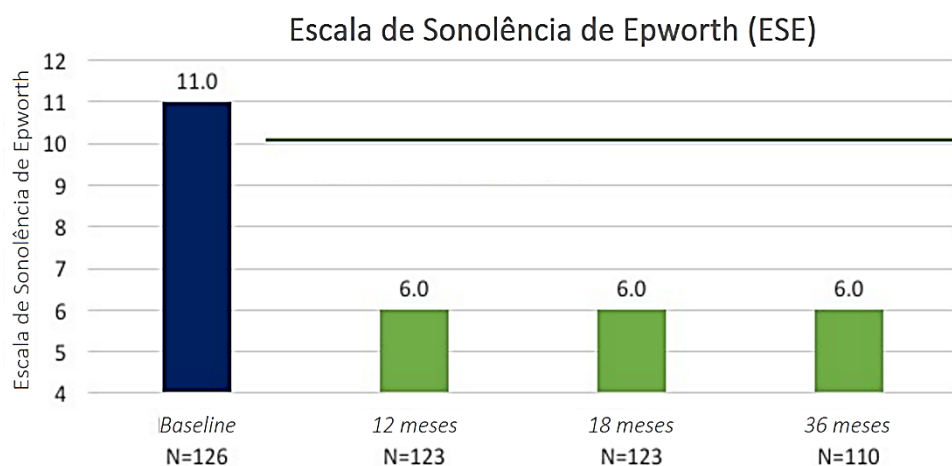
**Figura 5.** (Inspire Upper Airway Stimulation. (2016). “STAR Clinical Trial for Inspire Therapy”.<sup>19)</sup>

O IDO reduziu de 25,4 para 4,8 aos 36 meses (redução de 81%).



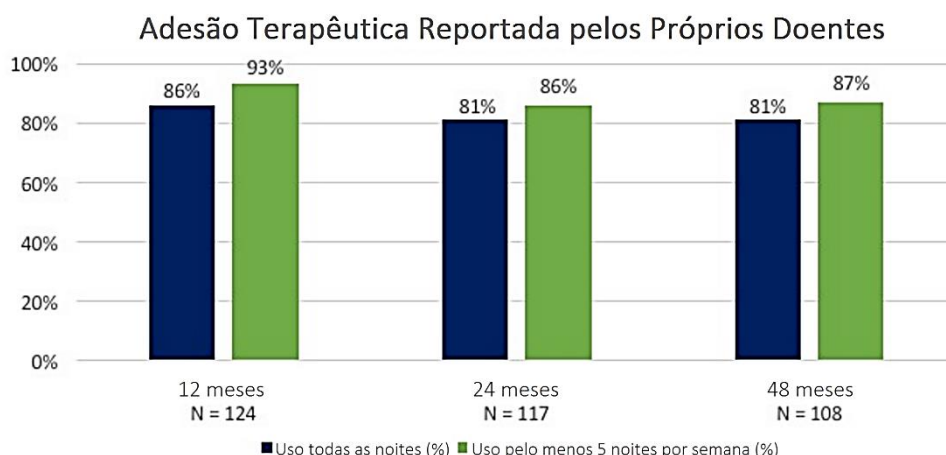
**Figura 6.** (Inspire Upper Airway Stimulation. (2016). “STAR Clinical Trial for Inspire Therapy”.<sup>19)</sup>

O Score na Escala de Sonolência de Epworth passou de 11,0 para 6,0 (N<10; redução de 45%).



**Figura 7.** (Inspire Upper Airway Stimulation. (2016). “STAR Clinical Trial for Inspire Therapy”.<sup>19)</sup>

No que respeita à adesão terapêutica, 81% dos doentes reportou usar o aparelho todas as noites aos 48 meses.



**Figura 8.** (Inspire Upper Airway Stimulation. (2016). “STAR Clinical Trial for Inspire Therapy”.<sup>19)</sup>

A análise destes dados permite constatar que se observaram diminuições clinicamente significativas do Índice Apneia-Hipopneia (IAH), do Índice de Dessaturação de Oxigénio (IDO) e do *score* obtido através da Escala de Sonolência de Epworth (ESE), que se mantiveram estáveis ao longo do tempo. A taxa de adesão foi elevada e apurou-se ainda um aumento dos índices de qualidade de vida.

Neste estudo, tal como noutros semelhantes, não se registaram efeitos adversos significativos, como risco de vida, dano permanente ou morte, tendo sido descritos apenas efeitos adversos ligeiros, a sua maioria temporários, como alterações da sensibilidade da língua, inflamação na zona de incisão, febre e ausência de resposta à estimulação.

Assim, até à data, os dados disponíveis sugerem que o NNH possui um benefício considerável no estado de saúde dos doentes com SAOS, que se mantém estável a longo prazo, sendo os efeitos adversos pouco significativos.

## Conclusões

---

A NNH tem diversas vantagens relativamente a outras abordagens cirúrgicas no tratamento da SAOS. Permite aumentar a permeabilidade da via aérea a vários níveis (espaço retropalatino e retrolingual) com apenas um procedimento; a cirurgia é completamente externa à faringe, minimizando ou mesmo eliminando os tradicionais riscos de odinofagia ou hemorragia intensas, disfagia, disgeusia ou outros efeitos adversos ao nível da faringe; não são feitos cortes nem alterações na anatomia da faringe, apresentando assim muito menos desconforto e tempo de recuperação pós-cirúrgico do que os outros procedimentos, para além de ser potencialmente reversível. É facilmente titulável e ajustável ao doente; pode ser reajustada pós-cirurgicamente e em tempo real durante uma polissonografia, o que é particularmente relevante na SAOS, uma doença crónica e dinâmica, que requer avaliação e manutenção contínuas; a telemetria *wireless* associada permite fazer ajustes nos parâmetros da neuroestimulação durante a polissonografia a partir de outra sala que não aquela em que o doente se encontra a dormir, de forma a não perturbar o seu sono; ao maximizar o conforto e a eficácia do tratamento através de adaptações periódicas na eletroestimulação, potencia-se também a adesão terapêutica dos doentes. À semelhança do CPAP, o doente tem controlo sobre o aparelho, decidindo quando o liga e desliga, ou programando-o para iniciar à hora desejada, de forma a poder adormecer facilmente.<sup>5</sup>

No entanto, o conhecimento relativo à eficácia desta técnica é ainda limitado. Os estudos realizados até ao momento possuem um número reduzido de casos, sendo que, à exceção do *STAR Trial*, o *follow-up* é limitado a 6-12 meses. Com a terapêutica continuada, potencia-se a ocorrência de fadiga muscular, alterações do tipo de fibra que compõe o músculo e hipertrofia, cuja repercussão na saúde do doente carece de estudo, sendo pouco conhecidas as consequências a longo prazo. A população selecionada não é representativa da população geral com SAOS, uma vez que exclui os indivíduos muito obesos, que são cada vez mais frequentes. A complexidade da musculatura das vias aéreas superiores torna difícil prever o efeito da electroestimulação, pelo que não existem padrões pré-definidos de intensidade, amplitude, frequência,... nem de qual a melhor técnica cirúrgica para a implantação dos dispositivos. Existe um grupo heterogéneo de sistemas de eletroestimulação; os aparelhos atuais são incompatíveis com a realização de ressonância magnética e não dispõem de monitorização noturna detalhada, como acontece com as máquinas CPAP. Por fim, apesar de a NNH diminuir o IAH, o CPAP continua a ser o único tratamento capaz de abolir completamente as apneias noturnas.<sup>5</sup>



Daqui se conclui que a NNH se apresenta como uma técnica promissora no tratamento da SAOS, mas são necessários mais estudos para apurar a adesão e eficácia a longo prazo, para comparar os resultados obtidos com os do CPAP e outras técnicas cirúrgicas, para testar a eficácia da NNH em combinação com outras terapêuticas cirúrgicas e não cirúrgicas, para compreender o potencial da NNH em doentes com  $IMC > 32\text{kg/m}^2$ , dado o aumento considerável da obesidade, e para procurar definir qual a anatomia e padrões patofisiológicos mais responsivos a esta terapêutica.

## Bibliografia

1. ZAIDI Faisal, MEADOWS Paul, et al. "Tongue Anatomy and Physiology, the Scientific Basis for a Novel Targeted Neurostimulation System Designed for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea". *International Neuromodulation* 2012; 16(4), 376-386.
2. RODRIGUES Ana Paula, PINTO Paula, et al. "Síndrome de Apneia Obstrutiva do Sono: Epidemiologia, Diagnóstico e Tratamento - Um Estudo da Rede Médicos-Sentinela". DGS 2014, 1-5.
3. CERTAL Victor F, ZAGHI Soroush, et al. "Hypoglossal Nerve Stimulation in the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: a Systematic Review and Meta-Analysis". *The Laryngoscope*, 2014. 125(5), 1254-1264.
4. NETTER Frank H. "Atlas of Human Anatomy". 5th ed. *Philadelphia, PA: Saunders/Elsevier*, 2010. 59.
5. DEDHIA Raj C., STROLLO Patrick J., and SOOSE Ryan J. "Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Past, Present, and Future." *Sleep*. Associated Professional Sleep Societies. June 2015; 899-906.
6. MARQUES M. Canas, SIMÃO M. Alveirinho, et al. "Terapêutica da apneia obstrutiva do sono por intervenções nasais e orais". 100 Perguntas Chave nos Distúrbios Respiratórios Durante o Sono. 2015; Cap7, 1-7.
7. PENGO Martino F, STEIER Joerg. "Emerging Technology: Electrical Stimulation in Obstructive Sleep Apnoea". *Journal of Thoracic Disease*. AME Publishing Company. 2015; 7(8): 1286-1297
8. FRIEDMAN Michael, JACOBOWITZ Ofer, et al. "Targeted Hypoglossal Nerve Stimulation for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: Six-Month Results". *The Laryngoscope*. 2016; 126(11), 2618-2623.
9. STROLLO Patrick J., SOOSE Ryan J. et al. "Upper-Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea". *NEJM - New England Journal of Medicine*. 2014; 370:139-49
10. STROLLO Patrick J., GILLESPIE M. Boyd, et al. "Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Durability of the Treatment Effect at 18 Months." *Sleep*. 2015; 38(10): 1593-1598
11. WOODSON, B. Tucker., SOOSE, Ryan. J et al. "Three-Year Outcomes of Cranial Nerve Stimulation for Obstructive Sleep Apnea". *Otolaryngology-Head and Neck Surgery*. 2016; 154(1), 181-188.

12. GILLESPIE M. Boyd, SOOSE Ryan J. et al. "Upper Airway Stimulation for Obstructive Sleep Apnea: Patient-Reported Outcomes after 48 Months of Follow-Up". *Otolaryngology Head and Neck Surgery*. 2017; 156(4), 765-771.
13. MWENGE Gimbada B. "Targeted Hypoglossal Neurostimulation for Obstructive Sleep Apnoea: A 1 Year Pilot Study". *The European Respiratory Journal*. 2012; 41(2), 360-367.
14. BARBÉ Ferran, MASA Juan. "Hypoglossal Neurostimulation for Obstructive Sleep Apnoea". *European Respiratory Journal*. 2013; 41(2), 257-258.
15. SNELL Richard S. "Clinical Neuroanatomy". 7th ed. *Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins*, 2010. 356.
16. WEAVER Terri E., MICHAEL W. Calik, et al. "Innovative Treatments for Adults with Obstructive Sleep Apnea." *Nature and Science of Sleep*. 2014; 137-147.
17. PIETZSCH Jan B., SHAN LIU Abigail M. et al. "Long-Term Cost-Effectiveness of Upper Airway Stimulation for the Treatment of Obstructive Sleep Apnea: A Model-Based Projection Based on the STAR Trial." *Sleep*. 2015; 38(5): 735-743.
18. Doghramji, Karl, and Maurits Boon. "The Role of Upper Airway Stimulation Therapy in the Multidisciplinary Management Approach of Obstructive Sleep Apnea in the Adult Patient." *The Laryngoscope*. 2016; 126: S9-S11.
19. "Stimulation Therapy for Apnea Reduction (STAR) Clinical Trial Results". (n.d.). Retrieved March 2017, from <https://www.inspiresleep.com/for-healthcare-professionals/star-clinical-trial/>